

Pancreasrák

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei

Szmola Richárd dr.^{1, 14} ■ Farkas Gyula dr.³ ■ Hegyi Péter dr.^{4, 16}
 Czákó László dr.⁴ ■ Dubravcsik Zsolt dr.¹³ ■ Hritz István dr.^{4, 13}
 Kelemen Dezső dr.⁷ ■ Lásztity Natália dr.⁸ ■ Morvay Zita dr.⁵
 Oláh Attila dr.⁹ ■ Párniczky Andrea dr.⁸ ■ Rubovszky Gábor dr.²
 Sahin-Tóth Miklós dr.¹¹ ■ Szentkereszti Zsolt dr.¹² ■ Szücs Ákos dr.¹⁵
 Takács Tamás dr.⁴ ■ Tiszlavicz László dr.⁶ ■ Pap Ákos dr.¹⁰

Országos Onkológiai Intézet,

¹Intervenciós Gasztroenterológiai Részleg,

²B Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,

³Sebészeti Klinika, ⁴I. Belgyógyászati Klinika, ⁵Radiológiai Klinika, ⁶Pathológiai Intézet, Szeged

⁷Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Pécs

⁸Heim Pál Gyermekkorház-Rendelőintézet, Budapest

⁹Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Sebészeti Osztály, Győr

¹⁰Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet, Budapest

¹¹Department of Molecular and Cell Biology,

Boston University Henry M. Goldman School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA

¹²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,

Sebészeti Klinika, Debrecen

¹³Bács-Kiskun Megyei Kórház, Gasztroenterológia, Kecskemét

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

¹⁴II. Belgyógyászati Klinika, ¹⁵I. Sebészeti Klinika, Budapest

¹⁶MTA-SZTE Lendület Gasztroenterológiai Multidiszciplináris Kutatócsoport, Szeged

A pancreasrák gyakran későn diagnosztizált kórkép, amely a legrosszabb körlefordulású betegségek csoportjába sorolható, ezért a szűrése, diagnosztikája, kezelése és palliációja korszerű és bizonyítékokon alapuló útmutatót igényel. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport célul tűzte ki, hogy a jelenleg elérhető nemzetközi irányvonalakat, illetve evidenciákat alapul véve a pancreasrák kezelésének kulcskérdései vonatkozásában bizonyíték alapú irányelveket fogalmazzon meg. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által kijelölt előkészítő és konzulens munkacsoport lefordította, és ahol szükségesnek találta, kiegészítette és/vagy módosította a nemzetközi irányelveket. Összesen 10 témakörben (Rizikófaktorok és genetika, Szűrés, Diagnózis, Staging, Sebészeti kezelés, Patológiai feldolgozás, Szisztémás kezelés, Sugárterápia, Palliáció és szupportív kezelés, Utánkövetés és rekurrencia) 37 releváns irányelv került összeállításra. Az evidencia osztályozása a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rendszere alapján került meghatározásra. Az összeállított irányelvek a 2014. szeptember 12-ei konszenzustalálkozón kerültek bemutatásra és megvitatásra. A résztvevők 15 irányelvet teljes (95% feletti) egyetértéssel, míg 22 irányelvet erős (70% feletti) egyetértéssel fogadtak el. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport kezelési irányelvei az első, bizonyíték alapján készült pancreasrák-kezelési útmutató hazánkban. Az irányelv komoly segítséget nyújthat a pancreasrák oktatásához, a mindennapi betegellátáshoz és a megfelelő finanszírozás kialakításához. Ezért a szerzők bíznak abban, hogy ezen irányelvek minél szélesebb körben alappreferenciaként fognak szolgálni Magyarországon. Orv. Hetil., 2015, 156(8), 326–339.

Kulcsszavak: bizonyítékon alapuló orvoslás, kezelési irányelvek, pancreasrák

Pancreatic cancer

Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group

Pancreatic cancer is a disease with a poor prognosis usually diagnosed at a late stage. Therefore, screening, diagnosis, treatment and palliation of pancreatic cancer patients require up-to-date and evidence based management guidelines. The Hungarian Pancreatic Study Group proposed to prepare an evidence based guideline based on the available scientific evidence and international guidelines. The preparatory and consultation board appointed by the Hungarian Pancreatic Study Group translated and complemented/modified the recent international guidelines. 37 clinical statements in 10 major topics were defined (Risk factors and genetics, Screening, Diagnosis, Staging, Surgical care, Pathology, Systemic treatment, Radiation therapy, Palliation and supportive care, Follow-up and recurrence). Evidence was graded according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) grading system. The draft of the guideline was presented and discussed at the consensus meeting in September 12, 2014. Statements were accepted with either total (more than 95% of votes, $n = 15$) or strong agreement (more than 70% of votes, $n = 22$). The present guideline is the first evidence based pancreatic cancer guideline in Hungary that provides a solid ground for teaching purposes, offers quick reference in everyday patient care and guides patient financing options. The authors strongly believe that these guidelines will become a standard reference for pancreatic cancer treatment in Hungary.

Keywords: evidence based medicine, guideline, pancreatic cancer

Szmola, R., Farkas, Gy., Hegyi, P., Czákó, L., Dubravcsik, Zs., Hritz, I., Kelemen, D., Lásztity, N., Morvay, Z., Oláh, A., Párniczky, A., Rubovszky, G., Sabin-Tóth, M., Szentkereszti, Zs., Szűcs, Á., Takács, T., Tiszlavicz, L., Pap, Á., on behalf of the Hungarian Pancreatic Study Group. [Pancreatic cancer. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. Orv. Hetil., 2015, 156(8), 326–339.

(Beérkezett: 2014. október 16.; elfogadva: 2014. december 28.)

Rövidítések

AH = arteria hepatica; AMS = arteria mesenterica superior; BMI = body mass index; CAPS = International Cancer of the Pancreas Screening Consortium; CRM = körkörös reszekciós szél; CT = komputertomográfia; EBM = bizonyítékon alapuló orvoslás; EBMI = bizonyíték alapú irányelvek; ECOG = tumoros betegek általános állapotát jelző skála; ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia; ESMO = European Society for Medical Oncology; EUH = endoszkópos ultrahang; EUH-FNA = endoszkópos ultrahangvezérelt finomtű-aspiráció; 5-FU = 5-fluorouracil; GEM = gemcitabin; HPSG = (Hungarian Pancreatic Study Group) Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport; IPMN = intraductalis papillaris mucinosus neoplasia; LMWH = alacsony molekulású heparin; MGT = Magyar Gasztroenterológiai Társaság; MRCP = mágneses rezonanciás cholangiopancreatographia; MRI = mágneses rezonanciás vizsgálat; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő; OPR = Országos Pancreas Regiszter; PanIN = pancreatic intraepithelial neoplasia; PR = pancreasrák; TC = truncus coeliacus; TNM = daganatok stádiumbeosztása (tumor-nyirokcsomó-metasztázis); UH = transabdominalis ultrahang; UICC = Union for International Cancer Control; VMS = vena mesenterica superior; VP = vena portae

A Magyar Nemzeti Rákregiszter 2011-es adatai alapján a gastrointestinalis rendszer rákos megbetegedései közül a hasnyálmirigygyulladásban a vastagbél malignus daganatai mögött foglal helyet, illetve az összes rákos halálozás közel 5%-áért felelős Magyarországon. A betegségnek, sajnos, közel azonos a morbiditás- és mor-

talitásértéke, és a legrosszabb kórlefordulású betegségek között tartják számon, ezért ellátását korszerű és bizonyítékon alapuló (evidence based medicine – EBM) kezelési útmutatóra kell alapoznunk. Az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 25 amerikai rákcentrum összefogásával alakult szervezet, amelynek fő tevékenysége az évente több alkalommal frissített, a tudományos evidenciák alapján épülő onkológiai irányelvek megfogalmazása, 2014-ben hasnyálmirigygyulladás témájában a második frissítés is elérhetővé vált (ver. 2. 2014) [1]. 2012-ben az Európai Onkológiai Társaság (ESMO) is megfogalmazta a hasnyálmirigygyulladás szakmai irányelveit, valamint frissen jelent meg egy német tanulmány, amely a sebészeti, szisztémás és palliatív terápiák evidenciáit foglalja össze [2, 3].

2011-ben megalakult Szegeden a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG), amely célul tűzte ki a magyarországi pancreasbetegek ellátásának javítását és nemzetközi színvonalú kutatási vizsgálatok elindítását. A HPSG-hez jelenleg már 31 betegellátó centrum csatlakozott, és bízunk benne, hogy ezen intézmények száma növekedni fog az elkövetkezendő időben. A HPSG a célok megvalósítása érdekében létrehozta az Országos Pancreas Regisztert (OPR) és retrospektív módon felmérte – mint egy tükröt az ország elé állítva – a pancreasbetegek ellátásának országos helyzetét. Az OPR-ben két év alatt több mint 370, hasnyálmirigygyulladásban szenvedő beteg adatai kerültek feldolgozásra. Az előzetes adatok egyértelműen kimutatták, hogy a hasnyálmirigygyulladás Magyarországon nem egységes. Az EBM útmutató

tásai mellett számos, egyéb konszenzuson és személyes tapasztalatokon alapuló ellátási módszer is megfigyelhető. Az EBM-en alapuló ellátási módszereket és az egyéb ellátási módszereket összehasonlítva azonban egyértelműen megállapítható, hogy az EBM módszerei alapján ellátott betegcsoportban a betegség kimenetelét mutató paraméterek (betegségmentes túlélés, szövődmények, kezelés ideje és költsége stb.) kedvezőbbek az egyéb ellátási módszereknél.

Fontos azt is kiemelni, hogy a diagnosztika szempontjából fontos képalkotó módszerek, mint például az endoszkópos ultrahang és a kemoterápiás kezelés megkezdéséhez nélkülözhetetlen finomtű-aspiráció (FNA) eszközök finanszírozása nem megoldott, az elvégzett CT- és MR-vizsgálatok felvételeinek minősége elmarad a kívánatostól és a reszekabilitás kérdésköre nem mindig alapul multidiszciplináris döntésen. Az új szisztémás kezelések magyarországi engedélyezése lassabb a kívánatosnál. A felvázolt protokollhoz a jelen finanszírozás rendszere még nem alkalmazkodik. A betegek EBM-ellátásának lehetőségét finanszírozási nehézségek is korlátozzák.

Összességében megállapítható, hogy amennyiben a pancreasrákban (PR) szenvedők irányelveken alapuló ellátása széles körben elterjedésre kerülne Magyarországon, mind a betegek, mind a kórházak és még az egészségügyi pénztár is jobban járna. Erre kiváló példa az NCCN-irányelvek követése Kaliforniában, ami egyértelműen javította a túlélési mutatókat [4].

Célkitűzés

A HPSG célul tűzte ki, hogy a jelenleg elérhető evidenciákat alapul véve a klinikai mindennapok, döntéshozatal szempontjából legfontosabb, EBM-alapú gyakorlati útmutatásokat fogalmazzon meg a PR diagnosztikája, konzervatív és sebészi kezelés kulcskérdéseinek vonatkozásában (a továbbiakban PR-EBMI). Munkánk alapvető célja a PR-ben szenvedő betegek ellátásának javítása. Bízunk benne, hogy a HPSG által kiadott PR-EBMI referenciaként fog szolgálni az aktuális betegellátásban

Magyarországon. A PR-EBMI fő célja, hogy segítse az orvosokat a jó döntés meghozatalában, a finanszírozásért felelős hatóságokat pedig az EBM típusú betegellátáshoz szükséges finanszírozási lehetőségek megteremtéséhez.

A komplex ellátási folyamat áttekintését megkönnyíti az 1. ábra használata, amely a pancreasrák diagnosztikájának és terápiájának egyszerűsített algoritmusát mutatja be kiemelve a legfontosabb vezérelveket.

Módszerek

Alkalmazási terület és szándék

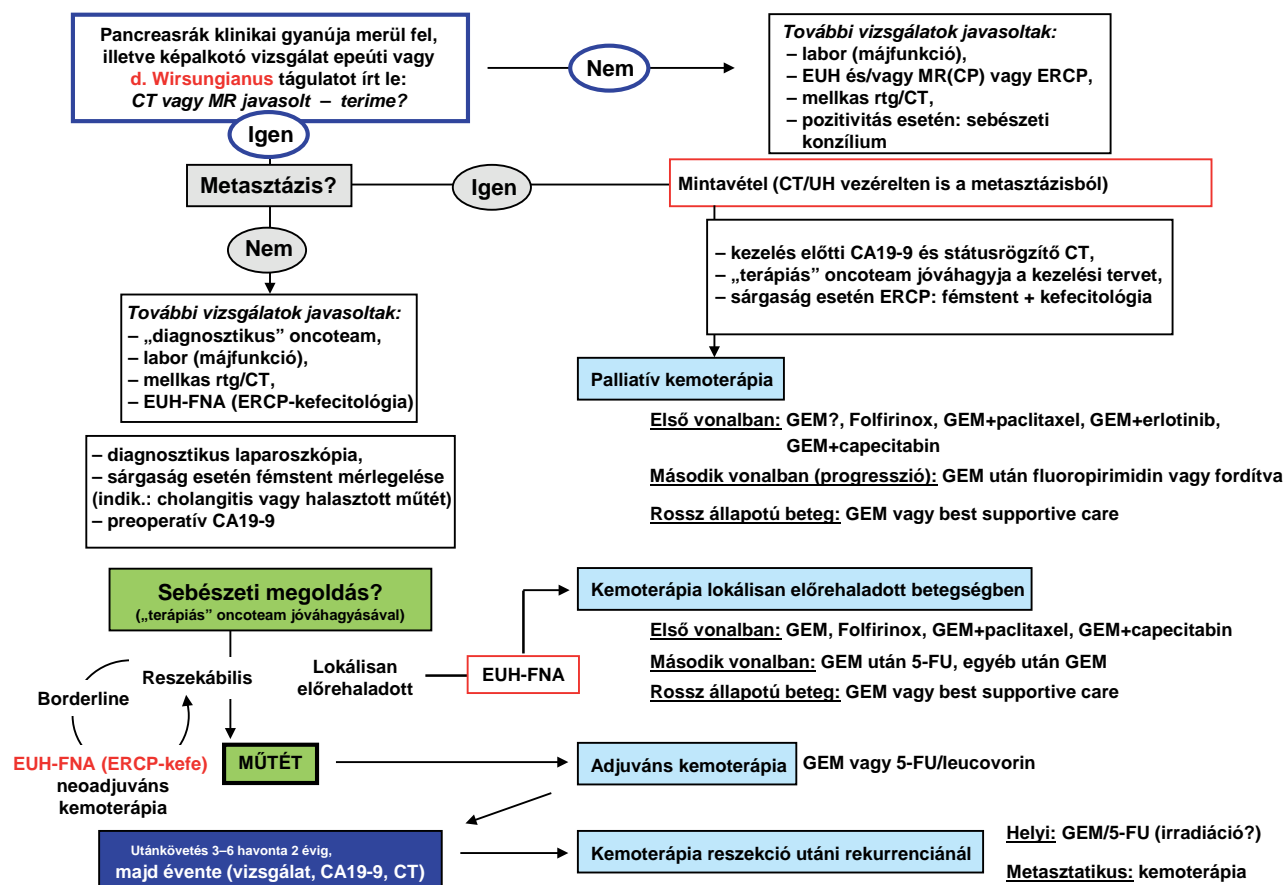
A PR-EBMI (amely az NCCN-irányelv módosított fel dolgozása) a PR diagnosztikájának, operatív és nem sebészi kezelésének korszerű, bizonyítékalapú irányelveit fogalmazza meg tisztán specifikus és klinikailag releváns útmutatások segítségével. Újabb magyar útmutató hiányában törekvünk a nemzetközi irányelvek alapos áttekintése és megbeszélése, valamint kiegészítése és megegyezés esetén ezek átültetése és elfogadtatása Magyarországon.

Az irányelv elkészítésének menete

- 1) Az előkészítők lefordították, és ahol szükségesnek találták, kiegészítették vagy módosították a nemzetközi irányelveket és összeállították a PR-EBMI-t.
- 2) A konzulensek (a különböző diszciplínák szakértői, beleértve gasztroenterológus, sebész, klinikai onkológus, genetikus, radiológus és patológus szakértőket is) áttekintették az útmutatásokat, majd megtették javasataikat, amely módosítások bekerültek a PR-EBMI-be.
- 3) Az elkészült irányelv a www.pancreas.hu weboldala felkerült.
- 4) A Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) és a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) minden tagja meghívót kapott a konszenzustalálkozóra és megkapta a weboldal elérhetőségét.
- 5) A konszenzustalálkozóra 2014. szeptember 12-én, Herceghalmon, a Pancreas Update 2014 rendezvényen került sor, ahol 157 jelen levő (konszenzuspaneltag) meghívott titkos szavazással döntött a konszenzus erősségéről. Az eseményről dokumentáció céljából videórögzítés készült, amely a HPSG-nél megtekinthető.
- 6) Az elkészült PR-EBMI-t a konszenzuspaneltagok ismételt megkapta ellenőrzésre. Azoknak a személyeknek, akik előre jelezték, hogy nem tudnak részt venni a konszenzustalálkozáson, de betekintést szeretnének nyerni a dokumentációba, szintén megküldtük az anyagot, és amennyiben egyetértett a dokumentációval, akkor az illetőt konszenzuspaneltagként tüntettük fel.

1. táblázat | Az evidenciák és konszenzus osztályozásának rendszere (NCCN-irányelvekben használt beosztás)

1-es típusú evidencia:	<i>kiemelkedő</i> minőségű evidencia, a javasolt beavatkozás <i>egyértelmű</i> konszenzus alapján javasolható.
2/A típusú evidencia:	<i>mérsékelt</i> minőségű evidencia, a javasolt beavatkozás <i>egyértelmű</i> konszenzus alapján javasolható.
2/B típusú evidencia:	<i>mérsékelt</i> minőségű evidencia, a javasolt beavatkozás konszenzus alapján javasolható.
3-as típusú evidencia:	<i>alacsony</i> minőségű evidencia, a beavatkozás nem javasolható egyértelműen.



1. ábra | A pancreasrák ellátásának klinikai algoritmus

Az evidencia osztályozása

Az evidencia osztályozása során az NCCN-tanulmányban használt osztályozást követtük, amelyet részleteiben az 1. táblázat ismerteti.

Az ajánlás foka és megjegyzések

Javaslat: A javaslat erőssége (1, 2/A, 2/B, 3) és a nemzetközi bíráló szakértői konszenzus erőssége (teljes/erős/gyenge) került feltüntetésre. Az ajánlás foka nem lett feltüntetve azoknál az ajánlásoknál, amelyek klinikai standardnak tekinthetők a szakértők véleménye alapján.

A konszenzus foka

A konszenzus meghatározásánál kétfokozatú skála (igen vagy nem) alkalmazásával került eldöntésre az egyetértés erőssége. A konszenzus foki: Teljes: legalább 95% igen, erős: legalább 70% igen, gyenge: 50%+1 szavazat igen. A szavazás előzetes meghirdetés alapján témakörönként történt, azzal a kitétel, hogy ha a konszenzus foka nem éri el a 70%-ot, akkor kérdésenkénti részszavazás történik.

Megjegyzés: A megjegyzésben az ajánlással kapcsolatos lényeges szempontok kerülnek megvitatásra (például

fontos kivételek, ellenjavallatok, alkalmazhatóság, bizonyíték hiánya, kockázatok, költségek).

Témakörök és irányelvek

Összesen 10 témakörben (Kockázati tényezők és genetika, Szűrés, Diagnózis, Staging, Sebészeti kezelés, Patológiai feldolgozás, Szisztémás kezelés, Sugárterápia, Palliáció és szupportív kezelés, Utánkövetés és rekurrencia) 37 releváns irányelv került megfogalmazásra (2. táblázat).

Epidemiológia és prognózis

Európában a hasnyálmirigyrák a 7. leggyakoribb daganat, a rákos megbetegedések 2,8%-áért felelős férfiakban és 3,2%-áért nőkben. A rákhalálási listák 4. helyén áll Európában, évente átlagosan 70 000 halálért felelős. Magyarország Európában a 3. helyet foglalja el incidencia és prevalencia tekintetében (10–15/100 000) [5]. A betegség csak elenyésző százalékban gyógyítható: a pancreasrákkal diagnosztizált betegek több mint 95%-a 1–2 éven belül a betegségbe hal bele. Az 5 éves túlélés nem éri el az 5%-ot. Az incidencia növekedést mutat, különösen az Amerikai Egyesült Államokban, amit részben az elhízás prevalenciájának növekedésével és a populáció öregedésével magyarázhatunk.

2. táblázat | A pancreasrák-irányelvek összefoglalása (jelölve az ajánlás erősségét és a magyar konszenzusszavazás eredményét)

Kockázati tényezők és genetika	
1.	Az anamnézis felvételekor célszerű megkérdeznünk, hogy az egyénben vagy családjában volt-e pancreatitis, pancreasrák, illetve az egyéb rákok közül melanoma, colorectum-, emlő- és petefészekdaganat előfordultak-e? Az érintett családtagoknak genetikai tanácsadás és rendszeres szűrővizsgálatok ajánlhatóak fel. (GRADE 3, teljes egyetértés)
Szűrés	
2.	Az átlagpopuláció szűrése nem hatékony, ezért szűrés csak a magas rizikójú betegcsoportban (genetikai hajlam, családi halmozódás, premalignus állapotok) indokolt. (GRADE 2/A, erős egyetértés)
3.	A szűrés EUH és/vagy MR/MRCP képalkotó vizsgálatokkal történik hasnyálmirigyre szakosodott centrumban. (GRADE 2/A, erős egyetértés)
4.	A magas rizikójú populációban negatív szűrővizsgálat esetén 12 havonta javasolt a képalkotó vizsgálatot ismételni. (GRADE 2/A, erős egyetértés)
Diagnózis	
5.	A transzabdominalis ultrahang alkalmas első vizsgálatként pancreasrák klinikai tünetei esetén, vezetőktágulat (-szűkület) pontosabb megítélésére azonban endoszkópos ultrahang (EUH), kontrasztos CT és MR/MRCP választhatóak. (GRADE 2/A, erős egyetértés)
6.	A CT-vizsgálat Magyarországon stagingre a legjobban elérhető, amelyet célszerű úgynevezett „ <i>pancreasprotokoll</i> ” szerint végezni: 3 mm vagy vékonyabb szeletvastagság, 4 fázissal (kontrasztanyag nélküli, artériás, parenchymás, vénás). Nem megfelelő minőségű staging-CT-vizsgálat vagy 8 hétnél régebbi felvétel esetén a vizsgálat ismétlése javasolható specializált centrumban. (GRADE 2/A, erős egyetértés)
7.	A diagnosztikus stratégia és reszekabilitás kérdését harmadfokú centrumokban multidiszciplináris csapatmunka döntése alapján javasolt meghatározni a képalkotó (és egyéb) vizsgálatok leleteinek konzultációja által. (GRADE 2/A, erős egyetértés)
8.	A műtét előtt meghatározott CA19-9 tumormarkerértékeknek (cholestasis hiányában) szerepe van a terápiás döntések meghatározásában. (GRADE 3, erős egyetértés)
9.	Tervezett radikális műtéti beavatkozás előtt szövettani verifikálás nem indokolt, a reszekabilitás (neoadjuváns kezelés) vagy diagnózis bizonytalansága (például autoimmun folyamat) esetén EUH (mintavétel) válhat szükségessé. (GRADE 2/A, erős egyetértés)
10.	Epeúti obstrukció klinikuma esetén a műtét előtt terápiás ERCP (epeúti stentelés) cholangitisre utaló tünetek vagy 2 héten túlra halasztott műtét esetén indokolt. (GRADE 2/A, erős egyetértés)

- A kemoterápia tervezéséhez citológiai/hisztológiai mintavételre van szükség, amelyet finomtű-aspiráció segítségével nyerhetünk a primer laesióból, illetve metasztatizáló betegség esetén az áttétből is. Az EUH-vezérelt mintavétel előnyben részesítendő a percutan módszerekkel szemben.
(GRADE 2/A, erős egyetértés)
- Az ERCP diagnosztikus céllal végezhető nem metasztatikus pancreasrák klinikai gyanúja esetén (vezeték szűkület/tágulat), amikor körülírt terime a hasnyálmirigyben CT/MR segítségével nem ábrázolódik vagy EUH (tervezett FNA) során kis mérete miatt (<1 cm), vagy egyéb okból, biztonsággal nem szűrhető.
(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Staging

- A stádiumbeosztás tekintetében az AJCC-UICC TNM-bizottságának irányelveit tartjuk irányadónak.
(GRADE „standard”, teljes egyetértés)
- A CT és MR/MRCP alkalmasak a stádiumbeosztás meghatározására, amely módszereket az EUH egészíthet ki a képlet nagyerekkel való kapcsolatának és a nyirokcsomók érintettségének meghatározásával, szükség esetén finomtű-aspirációs mintavétel lehetőségével.
(GRADE 2/A, teljes egyetértés)
- A diagnosztikus laparoszkópia képalkotó által nem detektált peritoneális és májjáttétek felfedezésére alkalmas, amelynek alkalmazása a farokrégió daganatainál, rossz prognosztikai jelek esetén (magas CA19-9-érték, nagyméretű tumor, ascites jelenléte, nagy regionális nyirokcsomók, kifejezett fogyás és csillapíthatatlan fájdalom), illetve tervezett neoadjuváns kezelés okán válhat különösen indokoltá.
(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

Sebészeti kezelés

- A hasnyálmirigyrák kezelésében az egyetlen kuratív célú megoldás a radikális sebészet.
(GRADE „standard”, erős egyetértés)
- Reszekabilitás kérdésében a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) amerikai ajánlásokat tartjuk követendőnek.
(GRADE „standard”, erős egyetértés)
- Pancreasfejen elhelyezkedő tumorok esetén a pancreaticoduodenectomia javasolt, a test vagy farokrégió daganatai distalis reszekcióval távolíthatóak el, olykor totál pancreatectomia válhat szükségessé.
(GRADE „standard”, erős egyetértés)
- Kiterjesztett lymphadenectomia jótékony szerepe kérdéses. A „standard” lymphadenectomia részeként minimum 10 nyirokcsomó eltávolítása szükséges, a ligamentum hepatoduodenale, arteria hepatica communis, VP és az AMS és TC jobb felére eső nyirokcsomók eltávolítása indokolt.
(GRADE 2/A, erős egyetértés)
- Amennyiben a reszekábilisnak gondolt folyamat műtéti feltárás során irreszekábilisnak bizonyul, javasolt sárgaság esetén az epeúti bypass és gyomorürülési zavar esetén a duodenalis bypass biztosítása, valamint mérlegelendő kifejezett fájdalomnál a nyitott plexus coeliacus blokád elvégzése is.
(GRADE 2/A, erős egyetértés)

21. A laparoszkópos sebészeti megoldás kísérleti stádiumban van, klinikai vizsgálat keretében javasolható az alkalmazása.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Patológiai feldolgozás

22. A patológiai feldolgozás során javasolható a College of American Pathologists (CAP) iránymutatása, a leírás mindenképpen terjedjen ki a szövegben felsorolt „minimum”, prognosztikai implikációkkal bíró feltételekre.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

23. Az LNR (lymph node ratio) arány megkapható, ha az érintett nyirokcsomók számát elosztjuk az eltávolított nyirokcsomók számával, a 20% feletti arány rossz prognosztikai jelként értékelhető.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

24. A patológiai feldolgozás során a reszekciós szél mikroszkópos érintettsége („R1” reszekció) gyakori lelet (75%<) és a túlélési mutatókat rontja, ezért kerülendő a sebészeti beavatkozás, ha az épbén történő reszekcióra kicsi az esély.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

Szisztémás kezelés

25. Reszekálható rák esetén és „borderline” reszekálabilis esetben csak klinikai vizsgálat keretében adható kemoterápia neoadjuváns céllal.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

26. Műtéti eltávolítást (R0 reszekciót) követően 6 hónap gemcitabin- (GEM) vagy 5-fluorouracil- (5-FU) alapú adjuváns kemoterápia adása javasolt. R1 reszekció esetén is indokolt az additív kemoterápia gemcitabin vagy 5-FU alkalmazásával 6 hónapon keresztül.

(GRADE 1, teljes egyetértés)

27. Lokálisan előrehaladott betegségben gyenge általános állapotú betegben (ECOG≥2) GEM-monoterápia vagy tüneti terápia javasolt.

(GRADE 1, teljes egyetértés)

28. Metasztatikus betegségben palliatív kemoterápia adása indokolt jó állapotú betegben. A GEM-monoterápia a standard első vonalbeli kezelés, de válogatott betegcsoportban a Folfirinox-kezelés, a GEM- Nab- (albuminhoz kötött) paclitaxel vagy erlotinib, vagy capecitabin kombinációja eredményesebb.

(GRADE 1, teljes egyetértés)

29. Metasztatikus betegségben első vonalbeli kezelés melletti progresszió esetén második vonalban az 5-FU/oxaliplatin kombináció alkalmazandó, illetve Folfirinox-kezelés hatástalansága esetén GEM, amennyiben az ECOG-státusz nem romlott lényegesen. Rossz állapotú (ECOG 3) betegben első vonalbeli kezelésként a GEM-protokoll alkalmazása mérlegelhető.

(GRADE 1, teljes egyetértés)

30. Általánosságban megfogalmazható, hogy bármilyen terápiás modalitás alkalmazása után restaging szükséges képalkotó vizsgálattal.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

Sugárterápia

31. A különböző sugárterápiák experimentális fázisban vannak, kevés egyértelmű evidenciával, így standard dózisok megnevezése nem lehetséges. Javasolható, hogy a kezelés csak klinikai vizsgálatok keretében történjen.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

Palliatív és szupportív kezelés

32. Epeúti obstrukciót okozó nem reszekálható tumorok esetében, amennyiben a várható túlélés meghaladja a 3 hónapot, elsősorban öntáguló epeúti fémstent beültetése indokolt.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

33. Duodenumbstrukció rövid távon nasojejunalis tápszonda, hosszabb távon öntáguló fémstent beültetésével vagy sebészi gastroenteroanastomosis létesítésével kezelhető. A fárokrégió daganatai esetén a palliatív duodenojejunostomia a javasolható sebészeti eljárás.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

34. Fájdalomcsillapításra kezdetben NSAID, majd major analgetikumok alkalmazása javasolt.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

35. A megfelelő dózisú enzimszubsztitúciós kezelés hasnyálmirigyrákban, különösképpen csomósító műtétet követően indokolt.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

36. Thromboprofilaxisként az LMWH javasolandó.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Utánkövetés és rekurrencia

37. A daganat műtéti eltávolítását követően 2 éven keresztül 3–6 havonta betegvizsgálat, CA19-9 tumormarker (főleg akkor, ha a preoperatív emelkedett szérumszint műtét után csökkent). Hasi CT-vizsgálat 6 havonta ismétlendő.

(GRADE 2/B, teljes egyetértés)

1. Kockázati tényezők és genetika

A PR gyakoriságát növelő faktorok között megemlíten-dő a kor (medián 71 éves kor), dohányzás, súlyos alkoholfogyasztás, emelkedett BMI, krónikus pancreatitis, faji tényezők (afroamerikaiakban gyakoribb), diétás tényezők (például: vörös hús), „nem 0-ás” vércsoport és az örökölt genetikai eltérések is. A cukorbetegség és hasnyálmirigyrák kapcsolatát számos tanulmány vizsgálta, felmerült az oki és az okozati szerep is. A cukorbetegség gyógyszerei közül a metformin csökkenti a PR és más rákok kialakulásának esélyét, míg az inzulin és szulfanilureaszármazékok növelik a PR-rizikót [6]. A metformin használata javította a túlélési mutatókat a már kialakult betegségben az egyik vizsgálat eredményei szerint [7].

1.1.

Az anamnézis felvételekor célszerű megkérdeznünk, hogy az egyénben vagy családjában volt-e pancreatitis, pancreasrák, illetve az egyéb rákok közül melanoma, colorectum-, emlő- és petefészekdaganat. Az érintett csa-

ládagoknak genetikai tanácsadás és rendszeres szűrővizsgálatok ajánlhatóak fel.

(GRADE 3, teljes egyetértés)

A hasnyálmirigyrák becslések szerint a betegek 10–15%-ában genetikailag meghatározott. A betegek három fő csoportból kerülnek ki: 1. örökletes rákszindrómában szenvedők; 2. genetikailag meghatározott krónikus betegséget hordozók; 3. a hasnyálmirigyrák halmozott familiáris előfordulása miatt érintettek. Az örökletes sok szervet érintő rákszindrómák közül kiemelhető a Peutz-Jeghers-szindróma, amelyben a hasnyálmirigyrák előfordulási gyakorisága több mint 132-szeres az átlagpopulációhoz képest, így elsőfokú rokon érintettségének hiányában is rendszeres szűrés javasolt. A többi rákszindrómában a hasnyálmirigyrák előfordulási gyakorisága alacsonyabb (3. táblázat), így csak genetikai pozitívítás és egy elsőfokú hordozó esetén indokolt a szűrőprogramba való felvétel. A genetikailag meghatározott krónikus (nem daganatos) betegségek közül az örökletes pancreatitis emelhető ki, amely a magas kockázatú csoportban a legnagyobb penetranciával rendelkezik, hiszen 70 éves korra a betegek 40%-ában diagnosztizáltak hasnyálmirigyrákot. A familiáris halmozódást mutató hasnyálmirigyrák esetén a friss ajánlás szerint legalább két elsőfokú rokon vagy egy elsőfokú és két másik rokon érintettsége esetén indokolt a rendszeres szűrővizsgálat [8].

2. Szűrés

2.1.

Az átlagpopuláció szűrése nem hatékony, ezért szűrés csak a magas rizikójú betegcsoportban (genetikai hajlam, családi halmozódás, premalignus állapotok) indokolt.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

A legújabb nemzetközi útmutató, amely a hasnyálmirigyrák szűréséről való ismereteket foglalja össze, 49 szakértő véleménye alapján születhetett meg (International Cancer of the Pancreas Screening Consortium – CAPS), amelynek alapján a szűrés csak a magas hasnyálmirigyrák-rizikójú betegek terjedhet ki (l. fent!). Az irodalomban elérhető szűrési eredményeket összegezve 70 reszekálható hasnyálmirigy-laesiót sikerült a centrumoknak diagnosztizálni 1040 magas rizikójú beteg szűrésével (6,7%), ami a programok hatékonyságát mutatja [8].

2.2.

A szűrés EUH és/vagy MR/MRCP képalkotó vizsgálatokkal történik hasnyálmirigyre szakosodott centrumban.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

A hasnyálmirigyrák szűrésének az alapja a premalignus eltérések azonosítása, valamint a korai kimutatás elősegítése és a megfelelő követési stratégia kidolgozása. A hasnyálmirigy jelenleg ismert premalignus eltérései: 1. a pancreatic intraepithelialis neoplasia (PanIN), 2. az intraductalis papillaris mucinosus neoplasia (IPMN) és 3. a mucinosus cystadenoma (MCN). A szűrés kezdésé-

nek és befejezésének tekintetében nem született egyetelmű konszenzus, familiáris halmozódás esetén a szakértők 51%-a javasolta az 50 év feletti szűrés fontosságát, örökletes pancreatitisben szenvedőknél már 40 éves korban indokolt lehet a szűrés megkezdése. A CAPS3 vizsgálat eredményei szerint a legtöbb eltérést (a betegek 42%-a) EUH segítségével lehetett azonosítani, 5 beteg került sebészetre, 3 betegben high-grade dysplasia lett a szövettan IPMN v. PanIN talaján. A CT vagy ERCP nem alkalmas a szűrésre, ugyanakkor körülírt szolid eltérés detektálása esetén a CT-vizsgálat is fontos eleme a pontos karakterizálásnak. A korai diagnosztikát segítő szérumbiomarker nem áll jelenleg rendelkezésünkre, de számos ígéretes kutatás a mikro-RNS-ek, illetve a vérben található szabad DNS-ek diagnosztikus szerepére mutatott rá.

2.3.

A magas kockázatú populációban negatív szűrővizsgálat esetén 12 havonta javasolt a képalkotó vizsgálatot ismételni.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Maligntási jegeket nem hordozó cysta 6–12 havonta követendő. (Ez a magas rizikójú betegcsoportra érten-dő, egyebekben a Fukuoka-irányelvek követendők [9].)

3. táblázat | Emelkedett hasnyálmirigyrák-kockázattal járó klinikai állapotok

Klinikai állapot (érintett gén)	Kockázat
<i>I. Örökletes sokszervi rákszindróma</i>	
1. Peutz-Jeghers-szindróma (<i>STK11/LKB1</i>)	RR 132× CLR 36% (65 év)
2. Örökletes dysplasiás naevus szindróma (<i>p16/CDKN2A</i>)	RR 20–47× CLR 17% (75 év)
3. Familiáris emlő/petefészek tumor (<i>BRCA1, BRCA2</i>)	RR 2–8× CLR 1–4% (70 év)
4. Örökletes nem polyposus colorectalis carcinoma (<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2</i>)	RR 10× CLR 5–10%
5. Familiáris adenomatosus polyposis (<i>APC</i>)	RR 4×
<i>II. Genetikailag meghatározott krónikus betegségek</i>	
1. Örökletes pancreatitis (<i>PRSS1</i>)	RR 50× CLR 40% (70 év)
2. Cysticus fibrosis (<i>CFTR</i>)	RR 3,5×
3. Fanconi-anaemia (<i>FA</i>)	?
<i>III. Hasnyálmirigyrák családi halmozódása</i>	
1. Hasnyálmirigyrák 3< elsőfokú rokonban	RR 32× CLR 7–16% (70 év)
2. Hasnyálmirigyrák 2 elsőfokú rokonban	RR 6,4× CLR 3% (70 év)
3. Hasnyálmirigyrák 1 elsőfokú rokonban	RR 4,5×

RR = relatív rizikó; CLR = kumulatív rizikó élettartamra számítva.

Bizonytalan szolid terime esetén, amennyiben a klinikai kép alapján a sebészeti beavatkozás nem sürgető, 3 hónap múlva javasolt a szűrővizsgálatot ismételni. ERCP kiegészítő vizsgálatként sem körülírt szolidum, sem cysticus laesio azonosítása esetén nem indokolt (77,5%-os konszenzus, CAPS-irányelv). EUH által azonosított 1 cm alatti szolid laesiók ellátása nehézségeket okozhat, különösképpen, ha az MR vagy CT által nem láthatóak, a követési stratégia tekintetében konszenzus nem született [8].

3. Diagnózis

A betegségnek nincs specifikus tünete, jellemző tünetek a fogyás, sárgaság, fájdalom, dyspepsia, hányinger, depresszió, valamint a 2-es típusú DM megjelenése 50 év feletti életkorban.

3.1.

A transabdominalis ultrahang (UH) alkalmas első vizsgálatként pancreasrák klinikai tünetei esetén, vezetéktagulat (-szűkület) pontosabb megítélésére azonban endoszkópos ultrahang (EUH), kontrasztos CT és MR/MRCP választhatóak.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

3.2.

A CT-vizsgálat Magyarországon stagingre a legjobban elérhető, amelyet célszerű úgynevezett „*pancreasprotokoll*” szerint végezni: 3 mm vagy vékonyabb szeletvastagság, 4 fázissal (kontrasztanyag nélküli, artériás, parenchymás, vénás). Nem megfelelő minőségű staging-CT-vizsgálat vagy 8 hétnél régebbi felvétel esetén a vizsgálat ismétlése javasolható specializált centrumban.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

A vékony szeletvastagsággal a tumor mesenterialis erekkel való kapcsolata jól vizsgálható, illetve 3–5 mm-es máj- vagy peritonealis metasztázisok is vizualizálhatóak, segítve a reszekabilitás eldöntését, amelynek tekintetében a CT 70–85%-os pontosságú [10, 11]. A késői artériás fázisban az adenocarcinoma általában jól elkülönül a környező parenchymától. A máj mikrometasztázisainak felismerésében az MR egészítheti ki a CT-vizsgálatot. A szelektív újrvizsgálás a betegek ellátását 56%-ban módosította egy intézményben [12].

3.3.

A diagnosztikus stratégia és reszekabilitás kérdését harmadfokú centrumokban multidiszciplináris csapatmunka döntése alapján javasolt meghatározni a képalkotó (és egyéb) vizsgálatok leleteinek konzultációja által.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Ideális esetben a csapatban sebész, diagnosztikus radiológus, intervenció gasztroenterológus, onkológus, sugárterapeuta és patológus is van [13].

3.4.

A műtét előtt meghatározott CA19-9 tumormarker-értékeknek (cholestasis hiányában) szerepe van a terápiás döntések meghatározásában.

(GRADE 3, erős egyetértés)

Magas preoperatív bilirubinszintek esetén a műtét utáni CA19-9-érték követendő a rekurrencia felismerésére. 2/B evidencia szerint az adjuváns kezelés megkezdése előtt és a betegek követésére alkalmas a Ca19-9 marker.

3.5.

Tervezett radikális műtéti beavatkozás előtt szövettani verifikálás nem indokolt, a reszekabilitás (neoadjuváns kezelés) vagy diagnózis bizonytalansága (például autoimmun folyamat) esetén EUH (mintavétel) válhat szükségessé.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

3.6.

Epeúti obstrukció klinikuma esetén a műtét előtt terápia ERCP (epeúti stentelés) cholangitisre utaló tünetek vagy 2 héten túlra halasztott műtét esetén indokolt.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

ERCP-t követően a betegek közel 73%-ánál beszélhetünk epeúti fertőzésről az egyik tanulmány szerint, reszekció esetén a fertőzés növeli a morbiditási értékeket [14, 15].

3.7.

A kemoterápia tervezéséhez citológiai/hisztológiai mintavételre van szükség, amelyet finomtű-aspiráció segítségével nyerhetünk a primer laesióból, illetve metasztatizáló betegség esetén az áttétből is. Az EUH-vezérelt mintavétel előnyben részesítendő a percutan módszerekkel szemben.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Epeúti obstrukció esetén (terápiás ERCP szükségessége) lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségben az epeúti stentelés mellett az ERCP/kefecitológia is megkísérélhető, elkerülve egy második invazív beavatkozást, amely seedinggel járhat (EUH/FNA) [16].

3.8.

Az ERCP diagnosztikus céllal végezhető nem metasztatikus pancreasrák klinikai gyanúja esetén (vezeték szűkület/tágulat), amikor körülírt terime a hasnyálmirigyben CT/MR segítségével nem ábrázolódik vagy EUH (tervezett FNA) során kis mérete miatt (<1 cm), vagy egyéb okból, biztonsággal nem szűrhető.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Fontos kiemelni, hogy Magyarországon az EUH/FNA technika korlátozott elérhetősége miatt a diagnosztikus ERCP/kefecitológia szélesebb indikációs területtel alkalmazott eljárás, amely harmadfokú centrumokban jó szenzitivitással és kevés mellékhatással alkalmazható (expert opinion).

4. Staging

4.1.

A stádiumbeosztás tekintetében az AJCC-UICC TNM-bizottságának irányelveit tartjuk irányadónak (4. táblázat).

(GRADE „standard”, teljes egyetértés)

4.2.

A CT és MR/MRCP alkalmasak a stádiumbeosztás meghatározására, amely módszereket az EUH egészíthet ki a képlet nagyerekkel való kapcsolatának és a nyirokcsomók érintettségének meghatározásával, szükség esetén finomtű-aspirációs mintavétel lehetőségével.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

A tüdőmetasztázisok kizárására CT-vizsgálat szükséges. Csontszcintigráfia csontérintettség megítélésére nem rutinszerűen alkalmazott beavatkozás, csak erre utaló tünetek esetén alkalmazandó.

4.3.

A diagnosztikus laparoszkópia képalkotó által nem detektált peritonealis és májjátétek felfedezésére alkalmas, amelynek alkalmazása a farokrégió daganatainál, rossz prognosztikai jelek esetén (magas CA19-9-érték, nagyméretű tumor, ascites jelenléte, nagy regionális nyirokcsomók, kifejezett fogyás és csillapíthatatlan fájdalom),

4. táblázat | A pancreasrák TNM-beosztása és stádiumai az AJCC (American Joint Committee of Cancer) 2010-es meghatározása szerint

Primer tumor (T)			
T0 – primer daganat jelenléte nem igazolható.			
Tis – <i>in situ</i> carcinoma (ideértve a PanIN-3-eseteket).			
T1 – 2 cm-nél kisebb, hasnyálmirigy területére lokalizálható.			
T2 – 2 cm-nél nagyobb, hasnyálmirigy területére lokalizálható.			
T3 – túlnő a hasnyálmirigy határain (duodenum, epeutak, peripancreaticus szövetek), de a környező artériákat (coeliacus törzs, arteria mesenterica superior) nem érinti.			
T4 – a tumor beszúri a szomszédos nagyereket.			
Regionális nyirokcsomó (N)			
Nx – regionális nyirokcsomó nem ítéhető meg.			
N0 – nincs nyirokcsomóáttét.			
N1 – igazolható nyirokcsomóáttét.			
Távoli áttét (M)			
Mx – távoli metasztázis jelenléte nem ítéhető meg.			
M0 – nincs távoli metasztázis.			
M1 – igazolható távoli metasztázis (ideértve a nem regionális nyirokcsomókat is).			
Stádium	T	N	M
St. 0	Tis	N0	M0
St. IA	T1	N0	M0
St. IB	T2	N0	M0
St. IIA	T3	N0	M0
St. IIB	T1, T2, T3	N1	M0
St. III	T4	Bármilyen	M0
St. IV	Bármilyen	Bármilyen	M1

illetve tervezett neoadjuváns kezelés okán válhat különösen indokolttá.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

5. Sebészi kezelés

5.1.

A hasnyálmirigyrák kezelésében az egyetlen kuratív célú megoldás a radikális sebészet.

(GRADE „standard”, erős egyetértés)

A sebészeti megközelítés I. és bizonyos esetekben II. stádiumú betegségben javasolható (4. táblázat). Komorbiditások miatt 80 éves kor felett technikailag reszekábilis eseteknél is olykor a nem sebészi megoldás a választandó, egyéni mérlegelés alapján.

5.2.

Reszekabilitás kérdésében a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) amerikai ajánlásokat tartjuk követendőnek [1].

(GRADE „standard”, erős egyetértés)

1. Egyértelműen reszekábilis:

- távoli metasztázis hiánya,
- vena mesenterica superior (VMS) és vena portae (VP) radiológiai megkímélés,
- truncus coeliacus (TC), arteria hepatica (AH), arteria mesenterica superior (AMS) körül zsírszöveti beszűrtség sem látható.

2. „Borderline” reszekábilis:

- távoli metasztázis hiánya,
- vénák (VP, VMS) érintettsége (szűkület, diszlokáció), de a tervezett reszekció proximális és distális régiójában épek a vénák, így a reszekált vénaszakasz pótlása lehetséges,
- az arteria gastroduodenalist a tumor befogja, eléri az AH-t is, de a TC megkímélés,
- AMS-körfoghat maximum 180°-ban érintett.

3. Nem reszekábilis:

- igazolt távoli metasztázis vagy a reszekciós vonalon kívülre eső metasztatikus nyirokcsomók jelenléte,
- az AMS vagy TC körfogati beszűrtsége meghaladja a 180°-ot,
- nem rekonstruálható VMS/VP szűkület,
- aorta vagy vena cava inferior invázió.

5.3.

Pancreasfejen elhelyezkedő tumorok esetén a pancreatoduodenectomia javasolt, a test vagy farokrégió daganatai distális reszekcióval távolíthatók el, olykor totális pancreatectomia válhat szükségessé.

(GRADE „standard”, erős egyetértés)

5.4.

A kiterjesztett lymphadenectomia jótékony szerepe kérdéses [17]. A „standard” lymphadenectomia részeként minimum 10 nyirokcsomó eltávolítása szükséges, a ligamentum hepatoduodenale, arteria hepatica communis,

VP és az AMS és TC jobb felére eső nyirokcsomók eltávolítása indokolt [18].

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

5.5.

Amennyiben a reszekábilisnak gondolt folyamat műtéti feltárás során irreszekábilisnak bizonyul, javasolt sárgás esetén az epeúti bypass és gyomorürülési zavar esetén a duodenalis bypass biztosítása, valamint mérlegelendő kifejezett fájdalomnál a nyitott plexus coeliacus blokádnak elvégzése is.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Sárgáság esetén a biliodigestív anastomosis létrehozása mellett profilaktikus indikációval is kialakítható sebészi gastroenteroanastomosis (ajánlás erőssége: 2B). Ha a műtét során távoli metasztázis igazolódik, még technikailag kivitelezhető esetben (például májreszekció) sem javítja a túlélést a sebészet [19].

5.6.

A laparoszkópos sebészeti megoldás kísérleti stádiumban van, klinikai vizsgálat keretében javasolható az alkalmazása [20].

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

6. Patológiai feldolgozás

6.1.

A patológiai feldolgozás során javasolható a College of American Pathologists (CAP) iránymutatása, a leírás mindenképpen terjedjen ki az alábbi „minimum”, prognosztikai implikációkkal bíró feltételekre:

- tumorméret (legnagyobb makroszkópos átmérő cm-ben),
- szövettani grade (G x-4),
- invázió mértéke (T x-4),
- regionális nyirokcsomók (N x-1, LNR),
- metasztázis (M 0-1),
- reszekciós szél (mm),
- Whipple-reszekció: AMS-szél, anterior és posterior szél, VP-szél, transzszekciós szél, epeutak reszekciós vonala, bélreszekciós szél,
- distalis pancreatectomia: transzszekciós szél, anterior (cephalad) és posterior (caudad) peripancreaticus szél,
- nyirokérbetörés,
- érbetörés,
- perineuralis invázió,
- Egyéb patológiai jelzők: krónikus pancreatitis vagy pancreaticus intraepithelialis neoplasia (PanIN) jelenléte a specimenben.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

6.2.

Az LNR (lymph node ratio) arány megkapható, ha az érintett nyirokcsomók számát elosztjuk az eltávolított nyirokcsomók számával, a 20% feletti arány rossz prognosztikai jelként értékelhető [18].

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

6.3.

A patológiai feldolgozás során a reszekciós szél mikroszkópos érintettsége („R1”) gyakori lelet (75%<) és a túlélési mutatókat rontja, ezért kerülendő a sebészeti beavatkozás, ha az épben történő reszekcióra kicsi az esély.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

Az UICC-klasszifikáció szerint R0 reszekciónál a reszekciós szélben nincsenek tumorsejtek, R1 reszekciónál a szélben carcinomasejt van. A CRM- (circumferential resection margin) beosztás az R0 kategóriát tovább bontja, eszerint 1 mm-en belüli tumorszövet CRM-pozitív (R0 keskeny), míg CRM-negatív (R0 széles), ha 1 mm-en belül nincsenek carcinomasejtek.

7. Szisztémás kezelés

Kemoterápiás kezelés szempontjából jó állapotú az a beteg, aki az ECOG 0-1 csoportba sorolható, megfelelő fájdalomcsillapító kezelés mellett panaszmentes, táplálási állapota megfelelő és a továbbiakban is megoldott, valamint a jó epeúti drenázs biztosított.

Neoadjuváns kezelés

7.1.

Reszekálható rák esetén és „borderline” reszekábilis esetben csak klinikai vizsgálat keretében adható kemoterápia neoadjuváns célzattal [21].

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

Reszekábilis daganat esetében csak klinikai vizsgálat keretei közt javasolható neoadjuváns kezelés. Ha a daganat úgynevezett „borderline” reszekábilis, a neoadjuváns kezelés választható első beavatkozásnak, klinikai vizsgálatban való részvétel szükséges. A kezelés lehet fluorouracil- vagy gemcitabinalapú radiokemoterápia (elsősorban fájdalom, illetve obstrukciós tünetek esetén) vagy kemoterápia, amit radiokemoterápia követhet. Újabb hatékony kemoterápiás kombináció magában (például Folfirinox, gemcitabin+Nab-paclitaxel) vagy azt követő radiokemoterápiával ígéretes, jelenleg folyó vizsgálatok tárgya. A neoadjuváns kezelés előnyei között említik, hogy 1. a gyorsan progrediáló betegségek azonosításra kerülnek, így elkerülhető a műtéti morbiditás; 2. 30% körüli eséllyel „downsizing” érhető el és javul az R0 reszekciók aránya; 3. jobban tolerálható, mint a posztoperatív kezelés. Távoli metasztázis kezelés alatti megjeleése esetén a sebészeti eltávolítás nem javasolt.

Adjuváns kezelés

7.2.

Műtéti eltávolítást (R0 reszekciót) követően 6 hónap gemcitabin- (GEM) vagy 5-fluorouracil- (5-FU) alapú adjuváns kemoterápia adása javasolt. R1 reszekció esetén is indokolt az additív kemoterápia gemcitabin vagy 5-FU alkalmazásával 6 hónapon keresztül [22, 23].

(GRADE 1, teljes egyetértés)

A kezelést a műtétet követően 6 héten belül javasolt megkezdeni, de erre prospektív kontrollált vizsgálat nincs (expert opinion). Az ESPAC-3 vizsgálat a két kemoterápiás szer hasonló terápiás eredményei mellett azt is megmutatta, hogy a kezelés komplettálása (mind a hat ciklus megadása) fontosabb, mint a kezelés korai megkezdése. A műtét utáni 12. hétig megkezdett kemoterápia nem volt hatékonyabb [24]. Adjuváns kemoterápia utáni rekurrencia esetén gemcitabinalapú kemoterápia (vagy kombináció) fluoropirimidinalapú kemoterápiára (vagy kombinációra) cserélendő, és fordítva. Izolált lokális rekurrencia esetén sebészeti reszekció és radio-kemoterápia is mérlegelhető kis retrospektív vizsgálatok szerint [25].

Lokálisan előrehaladott betegség

7.3.

Lokálisan előrehaladott betegségben gyenge általános állapotú betegben (ECOG ≥ 2) GEM-monoterápia vagy tüneti terápia javasolt [26].

(GRADE 1, teljes egyetértés)

Jó általános állapotú betegben (ECOG 0–1) Folfirinox (fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin) és GEM kombinálása más citotoxikus ágenssel (Nab-paclitaxel, capecitabin) is javasolható. Az említett kombinációk metasztatikus betegségben magas szintű evidenciával bizonyított hatékony szisztémás szerek, amelyek alkalmazása lokálisan előrehaladt betegségben is javasolható az említett tanulmányok alapján. (Ajánlás erőssége: 2/A, NCCN 2014.2)

Metasztatikus betegség

7.4.

Metasztatikus betegségben palliatív kemoterápia adása indokolt, jó állapotú betegben [26]. A GEM-monoterápia a standard első vonalbeli kezelés, de válogatott betegcsoportban a Folfirinox-kezelés, a GEM- és Nab- (albuminhoz kötött) paclitaxel vagy erlotinib, vagy capecitabin kombinációja eredményesebb [26, 27, 28, 29, 30].

(GRADE 1, teljes egyetértés)

A Folfirinox-protokoll statisztikailag és klinikailag is szignifikáns túlélési előnyt biztosít, de toxicitása miatt első vonalbeli kezelésként 75 év alatti életkorban és 1,5-szeres totáliszérumbilirubin alatti értékek mellett adható jó általános (ECOG 0–1) állapotú betegnek. A lázas neutropenia és a hasmenés 10-szer gyakoribb szövődmények a GEM-protokollhoz képest. A GEM + erlotinib kombináció jelzett túlélési előnyt jelentett randomizált-kontrollált nagy esetszámú vizsgálatban, ezért javasolt alkalmazása, de az erlotinibkezelést vélhetően akkor érdemes folytatni, ha a betegen bőrkiütések (anti-EGFR-kezelés gyakori mellékhatása) jelennek meg a kezelés első 8 hetében. A ciszplatin és oxaliplatin GEM-mel való kombinációi a GEM-monoterápiával szemben csak metaanalízisek által dokumentált túlélési előnyt mutat-

tak és elsősorban öröklődő szindrómákban javasolhatók [31].

7.5.

Metasztatikus betegségben első vonalbeli kezelés melletti progresszió esetén második vonalban az 5-FU/oxaliplatin kombináció alkalmazandó, illetve Folfirinox-kezelés hatástalansága esetén GEM, amennyiben az ECOG-státus nem romlott lényegesen. Rossz állapotú (ECOG 3) betegben első vonalbeli kezelésként a GEM-protokoll alkalmazása mérlegelhető.

(GRADE 1, teljes egyetértés)

7.6.

Általánosságban megfogalmazható, hogy bármilyen terápiás modalitás alkalmazása után restaging szükséges képalkotó vizsgálatokkal.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

A kemoterápia alatt vérvétel indokolt toxicitási vizsgálatként, illetve a terápiás hatás becslésére képalkotó vizsgálat szükséges 2–3 havonta. A betegség lefolyásának követésére metasztatikus betegségben a CT-vizsgálat javasolható, ascites megjelenése peritonealis propagációra utalhat.

8. Sugárterápia

8.1.

A különböző sugárterápiák experimentális fázisban vannak, kevés egyértelmű evidenciával, így standard dózisok megnevezése nem lehetséges. Javasolható, hogy a kezelés csak klinikai vizsgálatok keretében történjen.

(GRADE 2/A, teljes egyetértés)

A sugárkezelést típusosan kemoterápia mellett kapja a beteg, kivéve a palliatív indikáció tekintetében. Reszekábilis esetben *neoadjuváns* kezelésként kemoirradiáció (esetleg indukciós kemoterápiát követően) klinikai vizsgálat keretében folytatható, standard kezelési elv egyelőre nincs [32]. „Borderline” reszekábilis esetben kemoirradiációs kezeléssel „downsizing” érhető el. A fenti terápiák befejezését követően a sebészeti beavatkozás 4–8 héten belül javasolható, elkerülendő a sugárkezelés okozta fibrosis műtétet nehezítő hatását.

Lokálisan előrehaladott (nem metasztatikus) betegségben nehezen kontrollálható fájdalom vagy helyi obstruktív tünetek esetén kemoirradiációs kezelés kezdhető. Amennyiben a beteg állapota ezt nem engedi, vagy metasztázisra gyanús eltérések jelenléte igazolható, illetve a reszekálhatóság erősen kérdéses, érdemes 2–6 kemoterápiás ciklussal kezdeni. Ha a tumor a kezelés után sem operálható, fenntartó kemoterápia indokolt [33, 34].

Adjuváns (reszekció után) kezelésként is leírtak kemoirradiációs protokollokat, különösen R1 reszekció esetén, a sugár a korábbi tumorágy, a sebészeti anastomosisok és a környező nyirokcsomók területére irányul [35, 36]. Fájdalmas metasztatikus terület vagy helyi (a daganatnövekedés okozta) obstrukciós fájdalom esetén *palliatív* sugárkezelés is alkalmazható [37].

A fenti kezelések hazánkban korlátozottan férhetőek hozzá, így a mindennapi rutin-betegellátást segítő folyamatábrában (1. ábra) nem kerültek feltüntetésre.

9. Palliáció és szupportív kezelés

A kezelés célja a szenvedés megelőzése vagy mérséklése.

9.1.

Epeúti obstrukciót okozó nem reszekálható tumorok esetében, amennyiben a várható túlélés meghaladja a 3 hónapot, elsősorban öntáguló epeúti fémstent beültetése indokolt [38].

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

A tüneteket okozó epeúti obstrukció a hasnyálmirigyfejen levő daganatoknál gyakran (65–75%) előfordul. Az endoszkópos megoldás sikertelensége esetén percutan transhepaticus drenálás (PTD) válhat szükségessé, amelynek későbbi internalizálására lehetőség szerint törekednünk kell.

9.2.

Duodenumobstrukció rövid távon nasojejunalis tápszonda, hosszabb távon öntáguló fémstent beültetésével vagy sebészi gastroenteroanastomosis létesítésével kezelhető [38]. A farokrégió daganatai esetén a palliatív duodenojejunostomia a javasolható sebészeti eljárás.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

A gyomorürülés segítésére metoclopramid alkalmazható. Duodenalis fémstentbeültetés előtt lehetőség szerint az epeúti elfolyás megoldandó.

9.3.

Fájdalomcsillapításra kezdetben NSAID, majd major analgetikumok alkalmazása javasolt.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Nyelési nehezítettség vagy tápcsatornai szűkület esetén parenteralis vagy transdermalis alkalmazás is mérlegelendő. Hatástalanság vagy túlzott gyógyszerigény plexus coeliacus blokádot tehet szükségessé (endoszkópos ultrahangvezérelten vagy percutan).

9.4.

A megfelelő dóziszú enzimszubsztitúciós kezelés hasnyálmirigyrákban, különösképpen csontkoló műtetet követően indokolt.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

A műtét utáni szubsztitúció megkezdéséhez diagnosztikus tesztek nem szükségesek, hiszen a betegek 94%-ában jelentkezik az insufficiencia [39]. A csontkoló műtéten kívül a tumor okozta parenchymakárosodás és a vezetékcsűkület is magyarázhatja a panaszokat.

9.5.

Thromboprofilaxisként az LMWH javasolandó.

(GRADE 2/A, erős egyetértés)

Hasnyálmirigyrák mellett a vénás thromboembolia gyakori (17–57%) [40], amelyet az LMWH-kezelés kö-

rülbelül 67%-kal csökkent (CONKO 004 trial). Rekurrens thromboembolia esetén is az LMWH preferálható a kumarinszármazékokkal szemben, azok bizonytalan farmakodinámiai tulajdonságai miatt [41].

10. Utánkövetés és rekurrencia

10.1.

A daganat műtéti eltávolítását követően 2 éven keresztül 3–6 havonta betegevizsgálat, CA19-9 tumormarker (főleg akkor, ha a preoperatív emelkedett szérumszint műtét után csökkent). Hasi CT-vizsgálat 6 havonta ismétlendő. A vizsgálatokat 2 év elteltével 12 havonta javasolt végezni.

(GRADE 2/B, teljes egyetértés)

Összefoglalás

A HPSG jelen bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei az első, EBM alapján készült PR-kezelési irányelv magyar nyelven, amely tartalmazza a nemzetközi és multidiszciplináris összefogással készült NCCN-konszenzusútmutató javaslatait is.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az irányelvek akkor hatékonyak, ha azok széles körben ismertek és a mindennapi klinikai munkában segítségül szolgálnak, azaz alkalmazzák őket. A HPSG tagjai készen állnak arra, hogy felkérés esetén konferenciákon, referálásokon, szimpóziumokon előadják a fent összeállított anyagot.

Ezen irányelvek támpontként azt a célt is szolgálják, hogy a napi gyakorlatban alkalmazott PR kezelésében onkológiai centrumonként és orvosonként ne legyenek nagy különbségek és a betegség kimenetelében, valamint a szövődmények vonatkozásában javulást lehessen elérni.

A konszenzuspanel tagjai ábécérendben: Altörjay István, Andorka Csilla, Bajor Judit, Bakos Ildikó, Balázs Anita, Balla Edit, Balla Zsolt, Banai János, Bene László, Bérces Julianna, Beró Mariann, Bocskay Bertalan, Bod Barnabás, Bodnár Zoltán, Czákó László, Czelecz Judit, Czimmer József, Csekeő Ákos, Csiki Zoltán, Csintalan Zsófia, Csiszko Adrienn, Csoszanszki Noémi, Dán Katalin, Dékány Katalin, Demeter Pál, Dömötör András, Dubravcsik Zsolt, Erdei Ottilia, Fábián György, Farkas Eszter, Farkas Gyula, Farkas Gyula Jr., Farkas Klaudia, Farkas Kornélia, Fazekas Ilona, Figler Mária, Gasztonyi Beáta, Gecse Krisztina, Gelley András, Gervain Judit, Gódi Szilárd, Góg Csaba, Golovics Petra Anna, Gurzó Zoltán, Guthy Ildikó, Gyökeres Tibor, Hágendorn Roland, Halász Adrienn, Hamvas József, Hardy Vajk, Hegyi Péter, Hersényi László, Hettmann Dóra, Horváth Miklós, Hritz István, Illés Anita, Izbéki Ferenc, Juhász Márk, Kahán Zsuzsanna, Kaszás Bálint, Katona Máté, Kelemen Dezső, Ken Zsuzsanna, Kernács Zsuzsa, Kertész Péter, Kiss József, Koltai Éva, Kormányos Eszter, Kovács Ágota, Kovács-Megyesi András, Kui Balázs, Laczkó Dorottya, Ladányi Ágnes, Lakatos László, Lakatos Péter, Lásztity Natália, Lippai Gizella, Lovász Barbara Dorottya, Lőrincz

Margit, Lövei Lajos, M. Tóth Melinda, Madácsy László, Madácsy Tamara, Makai Gábor, Maléth József, Marjai Tamás, Mármárosi István, Marosi Csilla, Mester Gábor, Miheller Pál, Mőga Mónika, Molnár Béla, Molnár Csaba, Molnár Tamás, Nagy Ferenc, Németh Anna Mária, Németh Balázs, Novák János, Nyikos Orsolya, Oláh Attila, Palatka Károly, Pap Ákos, Papp János, Papp Róbert, Pár Gabriella, Párniczky Andrea, Patai Árpád, Rác Ferenc, Rakonczay Zoltán, Réthy Ildikó, Rubint Eszter, Sahin Péter, Sahin-Tóth Miklós, Salamon Ágnes, Santa Judit, Santa Tamás, Sarlós Patrícia, Schafer Eszter, Schnabel Róbert, Sebesi Judit, Sike Róbert, Sümegi János, Szabó Ella, Szabó Gábor, Szabó Imre, Szabó Krisztina, Szabóné Tamás Beatrice, Szalai Milán, Szalóki Tibor, Székely Anett, Székely György, Szentkereszt Zsolt, Szepes Attila, Szepes Zoltán, Szigeti Nóra, Szijártó Attila, Sziptner Bettina, Szita István, Szmolá Richárd, Szolyka Tímea, Szócsné Fábrián Edina, Szőnyi Mihály, Szűcs Ákos, Takács Alajos Tamás, Takács Tamás, Takáts Alajos, Topa Lajos, Tóth Csaba, Tóth G. Tamás, Tóth Lajos, Tóth Melinda, Varga Márta, Venglovecz Viktória, Veres Gábor, Vincze Áron, Wacha Judit, Wittmann Tibor.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. R., P. Á.: A releváns irodalmi adatok beszerzése, áttekintése, lefordítása, az irányelvek megfogalmazása, korrekciója, konszenzustalálkozóra előkészítése, prezentációja, a kézirat megszövegezése és javítása. M. Z., R. G., T. L.: A vonatkozó radiológiai, onkológiai és patológiai rész konzultációja, korrekciója. H. P.: Az irányelvek és a kézirat áttekintése, korrekciója, kiegészítése, a konszenzustalálkozó megszervezése, lebonyolítása. C. L., D. Zs., F. Gy., H. I., K. D., L. N., O. A., S.-T. M., Sz. Á., Sz. Zs., T. T.: Az irányelvek és a kézirat áttekintése, korrekciós javaslatok megfogalmazása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] *National Comprehensive Cancer Network: Practice guidelines in oncology for pancreatic adenocarcinoma.* v.2. 2014. <http://nccn.org>
- [2] *Seufferlein, T., Bachet, J. B., Van Cutsem, E., et al., ESMO Guidelines Working Group: Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann. Oncol., 2012, 23(Suppl. 7), vii33–vii40.
- [3] *Seufferlein, T., Porzner, M., Heinemann, V., et al.: Ductal pancreatic adenocarcinoma.* Dtsch. Arztebl. Int., 2014, 111(22), 396–402.
- [4] *Visser, B. C., Ma, Y., Zak, Y., et al.: Failure to comply with NCCN guidelines for the management of pancreatic cancer compromises outcomes.* HPB (Oxford), 2012, 14(8), 539–547.
- [5] *Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012.* Eur. J. Cancer, 2013, 49(6), 1374–1403.
- [6] *Li, D., Yeung, S. C., Hassan, M. M., et al.: Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer.* Gastroenterology, 2009, 137(2), 482–488.
- [7] *Sadeghi, N., Abbruzzese, J. L., Yeung, S. C., et al.: Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer.* Clin. Cancer Res., 2012, 18(10), 2905–2912.
- [8] *Canto, M. I., Harinck, F., Hruban, R. H., et al.: International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer.* Gut, 2013, 62(3), 339–347.
- [9] *Tanaka, M., Fernández-del Castillo, C., Adsay, V., et al.: International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas.* Pancreatol., 2012, 12(3), 183–197.
- [10] *Callery, M. P., Chang, K. J., Fishman, E. K., et al.: Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement.* Ann. Surg. Oncol., 2009, 16(7), 1727–1733.
- [11] *Wong, J. C., Lu, D. S.: Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies.* Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2008, 6(12), 1301–1308.
- [12] *Walters, D. M., Lapar, D. J., de Lange, E. E., et al.: Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved pre-operative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma.* Ann. Surg. Oncol., 2011, 18(10), 2764–2771.
- [13] *Pawlik, T. M., Laheru, D., Hruban, R. H., et al.: Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer.* Ann. Surg. Oncol., 2008, 15(8), 2081–2088.
- [14] *Schwarz, R. E.: Technical considerations to maintain a low frequency of postoperative biliary stent-associated infections.* J. Hepatobiliary Pancreat. Surg., 2002, 9(1), 93–97.
- [15] *Van der Gaag, N. A., Rauws, E. A., van Eijck, C. H., et al.: Pre-operative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas.* N. Engl. J. Med., 2010, 362(2), 129–137.
- [16] *Micames, C., Jowell, P. S., White, R., et al.: Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA.* Gastrointest. Endosc., 2003, 58(5), 690–695.
- [17] *Michalski, C. W., Kleeff, J., Wente, M. N., et al.: Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer.* Br. J. Surg., 2007, 94(3), 265–273.
- [18] *Riediger, H., Keck, T., Wellner, U., et al.: The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer.* J. Gastrointest. Surg., 2009, 13(7), 1337–1344.
- [19] *Gleisner, A. L., Assumpcao, L., Cameron, J. L., et al.: Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?* Cancer, 2007, 110(11), 2484–2492.
- [20] *Cho, C. S., Kooby, D. A., Schmidt, C. M., et al.: Laparoscopic versus open left pancreatectomy: can preoperative factors indicate the safer technique?* Ann. Surg., 2011, 253(5), 975–980.
- [21] *Assif, M. M., Lu, X., Eibl, G., et al.: Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials.* Surgery, 2011, 150(3), 466–473.
- [22] *Oettle, H., Neubaus, P., Hochhaus, A., et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial.* JAMA, 2013, 310(14), 1473–1481.
- [23] *Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer.* N. Engl. J. Med., 2004, 350(12), 1200–1210.
- [24] *Valle, J. W., Palmer, D., Jackson, R., et al.: Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for*

- ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32(6), 504–512.
- [25] Wilkowski, R., Thoma, M., Bruns, C., *et al.*: Combined chemoradiotherapy for isolated local recurrence after primary resection of pancreatic cancer. *JOP*, 2006, 7(1), 34–40.
- [26] Sultana, A., Smith, C. T., Cunningham, D., *et al.*: Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(18), 2607–2615.
- [27] Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., *et al.*: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(19), 1817–1825.
- [28] Von Hoff, D. D., Ervin, T., Arena, F. P., *et al.*: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(18), 1691–1703.
- [29] Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., *et al.*: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(15), 1960–1966.
- [30] Cunningham, D., Chau, I., Stocken, D. D., *et al.*: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(33), 5513–5518.
- [31] Hu, J., Zhao, G., Wang, H. X., *et al.*: A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J. Hematol. Oncol.*, 2011, 4, 11.
- [32] Le Scodan, R., Mornex, F., Girard, N., *et al.*: Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann. Oncol.*, 2009, 20(8), 1387–1396.
- [33] Loehrer, P. J. Sr., Feng, Y., Cardenes, H., *et al.*: Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(31), 4105–4112.
- [34] Chang, D. T., Schellenberg, D., Shen, J., *et al.*: Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer*, 2009, 115(3), 665–672.
- [35] Van Laethem, J. L., Hammel, P., Mornex, F., *et al.*: Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(29), 4450–4456.
- [36] Herman, J. M., Swart, M. J., Hsu, C. C., *et al.*: Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(21), 3503–3510.
- [37] Zimmermann, F. B., Jeremic, B., Lersch, C., *et al.*: Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU-chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52(61), 246–250.
- [38] Dumonceau, J. M., Tringali, A., Blero, D., *et al.*: Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*, 2012, 44(3), 277–298.
- [39] Domínguez-Muñoz, J. E.: Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 26(Suppl. 2), 12–16.
- [40] Epstein, A. S., O'Reilly, E. M.: Exocrine pancreas cancer and thromboembolic events: a systematic literature review. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2012, 10(7), 835–846.
- [41] Lee, A. Y., Levine, M. N., Baker, R. I., *et al.*: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349(2), 146–153.

(Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport,
Szeged, Korányi fasor 8–10., 6720
e-mail: hpsg.info@gmail.com)